

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der
Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

DER EINFLUSS DER VENTRIKULO-CISTERNALEN PERFUSION
AUF DAS LOKALE HIRNÖDEM

Eine tierexperimentelle Untersuchung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
PETER KOHLS
aus Castrop-Rauxel

Mainz

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der
Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

DER EINFLUSS DER VENTRIKULO-CISTERNALEN PERFUSION
AUF DAS LOKALE HIRNÖDEM

Eine tierexperimentelle Untersuchung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

PETER KOHLS
aus Castrop-Rauxel

Mainz

1980



Dekan: Prof.Dr.Leithoff

1.Gutachter: Prof.Dr.Reulen

2.Gutachter: Prof.Dr.Meinig

Tag der mündlichen Prüfung: 19.3.80

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	2
II. METHODE	
1. Material	4
2. Versuchsablauf	4
3. Meßparameter, Analysenverfahren, Berechnungen	8
III. ERGEBNISSE	
1. Makroskopischer Befund	10
2. Hemisphärengewicht	10
3. Veränderungen des Gewebswassergehaltes	11
4. Veränderungen des Gewebsnatriumgehaltes	12
5. Veränderungen des Kaliumgehaltes im Hirngewebe	15
6. Verteilung von J131-RISA im Hirngewebe	18
7. Nucleus caudatus, Pons, Diencephalon, Medulla oblongata	21
8. Veränderungen der Perfusionsflüssigkeit während der Ventrikelpassage	23
9. Intrakranieller Druck	26
IV. DISKUSSION	29
V. ZUSAMMENFASSUNG	37
VI. LITERATUR	39

I. EINLEITUNG

Das lokale Hirnödem stellt eines der schwierigsten therapeutischen Probleme dar bei der Behandlung von Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen oder Hirntumoren (37). In den letzten Jahren konnten die pathophysiologischen Aspekte der Entstehung und Ausbreitung des Ödems im Gewebe klarer herausgearbeitet werden (26,27,29,41). Dabei konnte in klinischen wie auch experimentellen Studien gezeigt werden, daß das traumatische und das perifokale Tumorödem ihren Ausgangspunkt im Bereich einer umschriebenen Blut-Hirn-Schrankenschädigung haben. Von hier breitet sich die in ihrer Zusammensetzung dem Plasma ähnelnde Flüssigkeit vorwiegend im Extrazellulärraum und hier besonders in der weißen Substanz aus (2,17). Dabei ist der arterielle Mitteldruck ein wichtiger Faktor, der das Ausmaß und die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Ödems dahingehend beeinflusst, daß eine Zunahme des Blutdrucks in einem größeren Ödemvolumen resultiert (27). Der Gewebswiderstand stellt einen weiteren Faktor dar, der auf die Dynamik der Ödementwicklung in der frühen Phase Einfluß nimmt (39,40). Über den Einfluß des "dritten Raumes", des Liquorraumes, der neben dem intravasalen Raum und dem Gewebskompartiment sowohl die Ausbreitung als auch die Rückbildung des fokalen Hirnödems beeinflussen könnte, gibt es bis heute nur wenige Untersuchungen (31,44).

In der vorliegenden Arbeit soll an einen standardisierten Läsionsmodell der Einfluß einer ventrikulocisternalen Perfusion mit künstlichem, eiweißfreiem Liquor auf die Entwicklung und Ausbreitung des lokalen, sogenannten vasogenen Hirnödems (24) untersucht werden.

II. METHODE

1. Material

19 ausgewachsene Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 2.3 kg und 4.5 kg wurden mit 40 mg Pentobarbital-Natrium (Nembutal^R) pro kg Körpergewicht narkotisiert. Die notwendige Dosis wurde zusammen mit 0.25 mg Atropin sulf. intraperitoneal verabreicht. In Aorta und Vena cava wurden über A. und V. femoralis Polyäthylenkatheter eingebracht. Nach Tracheotomie und Intubation wurden die Versuchstiere mit insgesamt 1.2 mg bis 2.5 mg Hexabiscarbacholin (Imbretil^R) relaxiert und kontrolliert maschinell beatmet. Der inspiratorische O₂-Gehalt sowie der endexpiratorische CO₂-Gehalt der Atemluft wurden kontinuierlich bestimmt; Messungen der Blutgase erfolgten anfangs alle 15 Minuten, später stündlich. Über die Blutgase im Verlauf des Versuchs gibt Tabelle 1 Auskunft. Die Messung des arteriellen Mitteldruckes erfolgte fortlaufend über einen elektronischen Druckaufnehmer (Statham).

2. Versuchsablauf

Mit einem Stereotaxiegerät wurden an vorberechneten Koordinaten (36) das Hinterhorn des rechten Seitenventrikels und das Vorderhorn des linken Seitenventrikels punktiert. Die kontinuierliche Messung des intraventrikulären Drucks erfolgte über Statham-Druckmeßbrücken. Nach Katheterisierung des Sinus sagittalis

	vor Läsion		180 min. nach Läsion		360 min. nach Läsion	
	art.	sin.	art.	sin.	art.	sin.
pH	Kontrolle	7.44±0.03	7.38±0.02	7.48±0.01	7.46±0.02	7.36±0.01
	Perfusion	7.40±0.03	7.33±0.03	7.47±0.02	7.45±0.02	7.30±0.04
pO ₂ (mmHg)	Kontrolle	105±6	44±6	96±7	97±11	31±1
	Perfusion	110±5	45±5	92±6	93±9	41±5
pCO ₂ (mmHg)	Kontrolle	23±1		29±1	29±1	
	Perfusion	30±1		30±1	27±1	

Tabelle 1: pH, pO₂ und pCO₂ arteriell und im Sinus sagittalis superior vor Läsion sowie 120 und 360 min. nach Läsion.

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontrolle) = 9, n (Perfusion) = 10

superior und Punktion der Cisterna magna wurde über dem Gyrus suprasylvicus der rechten Hemisphäre eine 9x5 mm große Kraniotomie durchgeführt. Die Dura mater blieb dabei uneröffnet.

Bei stabilen Blutgas- und Kreislaufverhältnissen erfolgte die Kälteläsion des rechten Gyrus suprasylvicus (17) : Ein Messingzylinder mit einer Auflagefläche von 4x6 mm wurde mit flüssigem Stickstoff gefüllt und 90 Sekunden auf die Dura aufgesetzt. Mit Ende der Läsion wurden den Tieren 25 μ Ci/kg Körpergewicht J131-Albumin (RISA) und 1 ml Evans blue 2%ig i.v. verabreicht. Das radioaktiv markierte Albumin war zuvor über einen Ionenaustauscher gereinigt worden und enthielt weniger als 1% freies, nicht eivweißgebundenes Jod, wie durch Ausfällen mit Trichloressigsäure nachgewiesen werden konnte. Die spezifische Aktivität betrug 0.1 mCi J131/ ng Albumin.

Nach Verschluss des Kraniotomiedefektes mit Kunstharz erfolgte bei den im folgenden "Kontrollgruppe" genannten Tieren (n = 9) eine Registrierung der oben geschilderten Meßparameter über einen Zeitraum von 6 Stunden.

Bei den übrigen Tieren (n = 10) wurde eine ventrikulocisternale Perfusion vom rechten Seitenventrikel aus durchgeführt ("Perfusionsgruppe"). Die Perfusionslösung entsprach ihrer Zusammensetzung nach den von Herlis (32) gemachten Angaben, wurde mit Thermostat auf 37° C temperiert und mit einem Gasgemisch auf einen pO₂ von 27.5±0.5 mm Hg und einen pH von 7.42

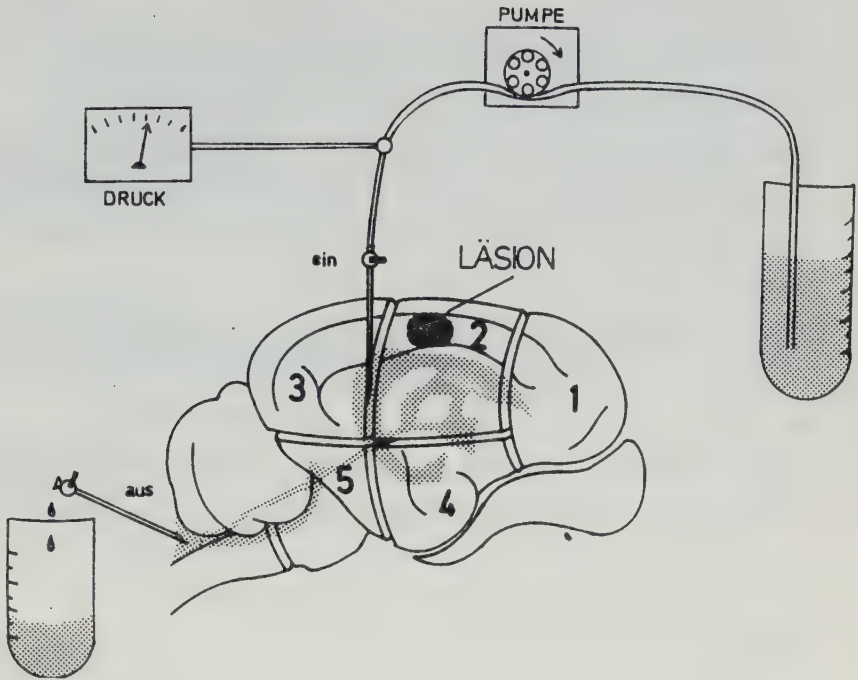


Abbildung 1 : Schematische Darstellung der Versuchsanordnung und Bezifferung der Areale. Punktiert: inneres Liquorsystem

Äquilibriert. Perfundiert wurde mit einer Rollenspumpe unter Kontrolle des Einflußdruckes, das Perfusionsvolumen betrug 1.4 ml/min. Die Perfusionsflüssigkeit konnte nach Ventrikelpassage aus der in der Cisterna magna fixierten Kanüle frei ablaufen. Das Prinzip der Versuchsanordnung ist aus Abbildung 1 ersichtlich.

Nach 360 min. Perfusionsdauer wurden die Tiere getötet. Das Gehirn wurde sofort entnommen, Kleinhirn und Riechhirn abgetrennt und beide Hemisphären nach Absetzen oberhalb der Vierhügel entlang den Mittellinienstrukturen getrennt und gewogen. Das Gewebe wurde in mehreren Arealen nach grauer und weißer Substanz getrennt möglichst vollständig entnommen. Die Topographie und Bezifferung der Entnahmeareale zeigt Abbildung 1. Außer den dort dargestellten Arealen wurden seitengetrent Nucleus caudatus, Dienzephalon, Pons und Medulla oblongata entnommen; Klein- und Riechhirn wurden nicht untersucht.

3. Meßparameter, Analysenverfahren, Berechnungen

Die Blutgasanalysen sowie die pH- und pCO₂-Messungen im Liquor wurden nach dem Astrup-Mikro-Verfahren durchgeführt (Radioneter Copenhagen). O₂- und CO₂-Gehalt der Atemluft wurden fortlaufend mit Infrarot-Absorptionsspektrographen (URAS) bestimmt.

Die Bestimmung des Wassergehaltes in Gewebe erfolgte durch Vakuumtrocknung bei 50° C bis zur Gewichtskonstanz. Zur Messung der Gamma-Aktivität des J151-Albumins wurde ein Bohrloch-Scintillationszähler (Tracerlab) verwandt. Die Angaben der RISA-Aktivität im Gewebe erfolgen als $\frac{1}{10}$ der im Gewebe gemessenen Impulse/min. bezogen auf die im Plasmawasser 60 min. nach Läsion gefundene Zählrate (17)

$$\left(\text{Impulse/min}_{\text{Gewebe}} \times 100 \times \text{Impulse/min}_{\text{Plasmawasser}}^{-1} \right).$$

Die Bestimmung von Gewebs-Natrium- und -Kaliumgehalt erfolgte flammenphotometrisch nach Aufschluß des Gewebes mit Salpetersäure (42). Zur Messung der Elektrolytkonzentrationen in der Perfusionsflüssigkeit stand ein Analysenautomat zur Verfügung. Der Eiweißgehalt des Liquors wurde nach der Cu-Folin-Methode (45), der Lactat- und Pyruvat-Gehalt enzymatisch bestimmt (43). Die Osmolalität wurde über Messung der Gefrierpunktsniedrigung ermittelt (Osmometer).

Der Gewebswassergehalt wird in ml/100 g Feuchtwicht, der Elektrolytgehalt des Gewebes in mval/kg Trockengewicht angegeben.

Alle Berechnungen erfolgten auf einem Kleincomputer.

Als statistischer Test wurde der Student-t-Test verwandt.

III. ERGEBNISSE

1. Makroskopischer Befund

6 Stunden nach Läsion fand sich bei allen Tieren beider Gruppen eine corticale Nekrose, umgeben von einem tief blau gefärbten Hof. Die Nekrose wurde vor weiterer Gewebsauftrennung makroskopisch vollständig abgetragen. Durch die Vitalfarbstoffmarkierung war auch in der darunterliegenden weißen Substanz das ödematös veränderte Gewebe gut zu erkennen. Es fand sich bei den Tieren der Kontrollgruppe meist eine weniger ausgedehnte Blauverfärbung als bei den perfundierten Tieren. In der Perfusionsgruppe reichte die Blauverfärbung öfter bis zum Ventrikeldach und bezog auch frontale und occipitale Hirnabschnitte mit ein. Auf der linken, ungeschädigten Seite fanden sich in beiden Gruppen nur ausnahmsweise kleinste Blaufärbungen und Mikroblutungen im Bereich des Stichkanals.

2. Hemisphärgewicht

Bei der Bestimmung der Hemisphärgewichte zeigte sich, daß das Gewicht der rechten, geschädigten Seite gegenüber der linken Seite angestiegen war. Das Ausmaß des Gewichtsunterschiedes war in beiden Gruppen jedoch unterschiedlich. Der Gewichtszuwachs betrug in der Kontrollgruppe ($n = 9$) 364.5 ± 54.0 mg ; dies entspricht einem Anstieg um 5.5 ± 0.4 %. Dagegen war der Gewichtszuwachs in der Perfusionsgruppe ($n = 10$) mit 736.5 ± 137.3 mg, ent-

sprechend 6.7 ± 1.3 % doppelt so groß. Dieser Unterschied im Gewichtsanstieg ist statistisch signifikant ($p < 0.05$).

3. Veränderungen des Gewebswassergehaltes

a) weiße Substanz

In der Kontrollgruppe lag das Maximum der Wassereinlagerung im Areal 2 und betrug dort 3.6 ± 0.6 ml/100 g Hirngewicht (Tabelle 2, Abbildung 2). Mit zunehmender Entfer-

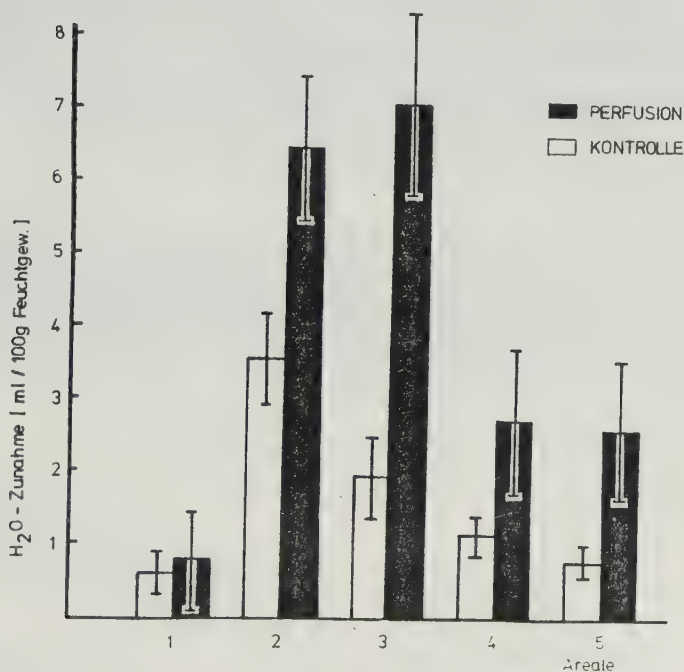


Abbildung 2 : Zunahme des Wassergehaltes in der weißen Substanz der geschädigten Hemisphäre

nung von der Läsion war die prozentuale Wasserzunahme geringer und betrug etwa im noch relativ Läsionsnahen Areal 5 1.9 ± 0.6 ml/100 g. In der Perfusionsgruppe fand sich im Läsionsnahen Areal 2 ein mit 6.5 ± 1.0 ml/100 g deutlich größerer Wasserzuwachs als in der Kontrollgruppe. Auffällig war der Zuwachs in Areal 3; dort war mit einer Zunahme um 7.1 ± 1.0 ml/100 g der größte Zuwachs an Gewebswasser überhaupt nachweisbar. In den Läsionsferneren Arealen 4 und 5 war die Wassereinlagerung in der Kontrollgruppe gering, die in der Perfusionsgruppe gefundenen Wasseranteile lagen deutlich höher. Im Areal 1 fanden sich in beiden Gruppen gleich geringe Wasserzunahmen. Die gefundenen Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren mit Ausnahme des Areals 1 signifikant, im Areal 3 hochsignifikant ($p < 0.001$).

b) Cortex

Der Wassergehalt des Cortex war in beiden Gruppen im Läsionsnahen Areal 2 gegenüber der ungeschädigten Seite nahezu gleich erhöht (Tabelle 3). In den anderen Arealen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

4. Veränderungen des Gewebsnatriumgehaltes

a) weiße Substanz

In der Kontrollgruppe fand sich das Maximum der Natriumzunahme in Areal 2 mit einem Zuwachs um 62.9 ± 12.1 mval/kg. Die Zunahmen in den anderen Arealen waren weit weniger

	Areal 1	Areal 2	Areal 3	Areal 4	Areal 5
Kontrolle					
geschädigt	67.70 $\pm$ 0.38	71.44 $\pm$ 0.76	69.38 $\pm$ 0.56	68.83 $\pm$ 0.54	68.57 $\pm$ 0.48
ungeschädigt	67.12 $\pm$ 0.42	67.89 $\pm$ 0.41	67.44 $\pm$ 0.35	67.69 $\pm$ 0.35	67.76 $\pm$ 0.56
Perfusion					
geschädigt	68.23 $\pm$ 0.44	73.86 $\pm$ 0.72 [*]	74.37 $\pm$ 0.99 ^{***}	71.15 $\pm$ 0.80 [*]	71.51 $\pm$ 1.03 [*]
ungeschädigt	67.46 $\pm$ 0.59	67.40 $\pm$ 0.63	67.30 $\pm$ 0.60	68.43 $\pm$ 0.56	68.90 $\pm$ 0.77

Tabelle 2: Wassergehalt der weißen Substanz, Angaben in ml/100 g Feuchtgewicht.

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontrolle) = 9, n (Perfusion) = 10. Signifikanz im t-Test (Vergleich der Mittelwerte unverbundener Stichproben): * = $p < 0.05$, *** = $p < 0.001$

	Areal 1	Areal 2	Areal 3	Areal 4	Areal 5
Kontrolle					
geschädigt	79.30 $\pm$ 0.36	78.70 $\pm$ 0.24	78.44 $\pm$ 0.28	79.83 $\pm$ 0.25	79.22 $\pm$ 0.39
ungeschädigt	78.85 $\pm$ 0.33	78.13 $\pm$ 0.34	78.60 $\pm$ 0.41	79.43 $\pm$ 0.29	78.85 $\pm$ 0.51
Perfusion					
geschädigt	79.53 $\pm$ 0.46	79.44 $\pm$ 0.47	79.29 $\pm$ 0.48	79.89 $\pm$ 0.51	79.98 $\pm$ 0.55
ungeschädigt	79.37 $\pm$ 0.37	78.62 $\pm$ 0.39	78.63 $\pm$ 0.48	79.95 $\pm$ 0.48	79.32 $\pm$ 0.40

Tabelle 3: Wassergehalt der corticalen grauen Substanz, Angaben in ml/100 g Feuchtgewicht.
 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontrolle) = 9, n (Perfusion) = 10. Keine Signifikanz im Gruppenvergleich.

ausgeprägt (Tabelle 4, Abbildung 3). In der Perfusionsgruppe ist die Zunahme des Natrium-Gehaltes deutlich größer als bei den Tieren der Kontrollgruppe, wobei die beobachteten Unterschiede fast durchweg statistisch signifikant sind. Im läsionsnahen Areal 2 ist der Natrium-Zuwachs mehr als doppelt so groß wie bei der Kontrollgruppe; im läsionsferneren Areal 3 fand sich bei der Perfusionsgruppe die größte Natrium-Einlagerung

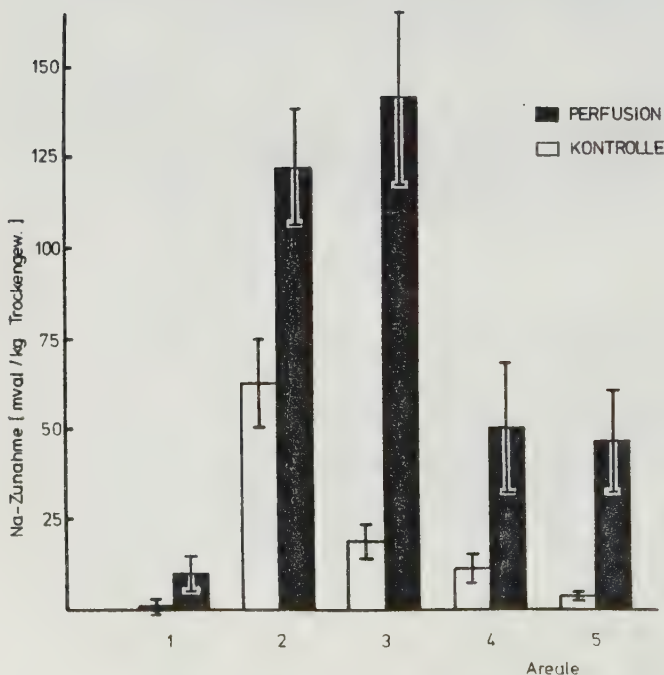


Abbildung 3 : Zunahme des Natrium-Gehaltes in der weißen Substanz der geschädigten Hemisphäre

aller Areale mit 141.9 ± 23.9 mval/kg gegenüber 18.8 ± 4.0 mval/kg in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ($p < 0.001$). Im Areal 1 war nur bei den perfundierten Tieren eine leichte Zunahme des Gewebs-Natriums festzustellen. Auffällig ist, daß wie bei den Veränderungen des Wassergehaltes auch bei der Natrium-Zunahme das Areal 3 bei den perfundierten Tieren ungleich stärker betroffen ist als bei der Kontrollgruppe, und daß das Gesamtausmaß der Veränderungen bei der Perfusionsgruppe größer ist. Dabei gehen die Veränderungen im läsionsbenachbarten Areal 3 deutlich über die im läsionsnahen Areal 2 hinaus.

b) Cortex

Der Gewebs-Natrium-Gehalt der corticalen grauen Substanz lag in beiden Gruppen auf der geschädigten Seite durchweg höher als auf der ungeschädigten (Tabelle 5). Unterschiede zwischen beiden Gruppen ließen sich nicht nachweisen.

5. Veränderungen des Kaliumgehaltes im Hirngewebe

In der weißen Substanz fand sich in der Kontrollgruppe im Seitenvergleich keine deutliche Änderung des Kaliumgehaltes, in der Perfusionsgruppe zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg der Kalium-Konzentration (Tabelle 6). Die in der corticalen grauen Substanz gefundenen Kalium-Konzentrationen lagen in den Arealen 2 und 3 der geschädigten Hemisphäre bei beiden Gruppen diskret niedriger

	Areal 1	Areal 2	Areal 3	Areal 4	Areal 5
Kontrolle					
geschädigt	156.3±2.5	220.5±12.6	175.1±5.5	168.1±5.1	166.7±2.9
ungeschädigt	156.1±2.9	157.6±3.0	156.3±4.0	156.5±1.8	162.6±2.5
Perfusion					
geschädigt	165.2±6.0	281.1±16.6*	303.6±24.2***	218.0±15.8*	213.9±16.3*
ungeschädigt	155.0±2.8	158.5±3.7	161.6±3.7	167.6±4.8	168.4±5.3

Tabelle 4 : Natriumgehalt der weißen Substanz, Angaben in mval/kg Trockengewicht.

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontrolle) = 9, n (Perfusion) = 10. Signifikanz im t-Test (Vergleich der Mittelwerte unverbundener Stichproben) : * = $p < 0.05$, *** = $p < 0.001$

	Areal 1	Areal 2	Areal 3	Areal 4	Areal 5
Kontrolle					
geschädigt	261.3±3.4	271.4±6.6	277.7±8.2	265.6±4.7	274.3±6.4
ungeschädigt	260.2±4.0	263.2±7.1	269.8±5.9	260.7±4.4	262.5±4.5
Perfusion					
geschädigt	269.2±6.0	291.9±7.3	303.3±12.8	277.2±2.9	285.8±7.8
ungeschädigt	263.7±4.8	261.7±4.2	270.0±5.8	271.5±4.5	269.0±3.1

Tabelle 5 : Natriumgehalt der corticalen grauen Substanz, Angaben in mval/kg Trockengewicht.

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontrolle) = 9, n (Perfusion) = 10. Keine Signifikanz im Gruppenvergleich.

	Areal 1	Areal 2	Areal 3	Areal 4	Areal 5
Kontrolle					
geschädigt	274.9 $\pm$ 10.1	280.6 $\pm$ 6.6	277.6 $\pm$ 4.7	291.6 $\pm$ 6.6	278.7 $\pm$ 11.0
ungeschädigt	279.5 $\pm$ 7.4	279.6 $\pm$ 8.4	272.4 $\pm$ 9.8	286.4 $\pm$ 7.9	281.3 $\pm$ 10.1
Perfusion					
geschädigt	278.9 $\pm$ 10.3	295.2 $\pm$ 8.0	290.0 $\pm$ 11.0	299.8 $\pm$ 10.0	292.4 $\pm$ 9.4
ungeschädigt	280.4 $\pm$ 6.1	275.7 $\pm$ 10.0	274.5 $\pm$ 9.8	287.9 $\pm$ 9.7	286.6 $\pm$ 11.8

Tabelle 6: Kaliumgehalt der weißen Substanz, Angaben in mval/kg Trockengewicht.
 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontrolle) = 9, n (Perfusion) = 10. Keine Signifikanz im Gruppen-
 vergleich.

	Areal 1	Areal 2	Areal 3	Areal 4	Areal 5
Kontrolle					
geschädigt	537.6 $\pm$ 10.3	494.8 $\pm$ 8.0	491.4 $\pm$ 12.4	544.5 $\pm$ 8.6	519.9 $\pm$ 13.6
ungeschädigt	524.2 $\pm$ 11.4	497.4 $\pm$ 9.6	500.0 $\pm$ 6.9	547.3 $\pm$ 6.8	505.5 $\pm$ 13.0
Perfusion					
geschädigt	527.2 $\pm$ 9.0	482.0 $\pm$ 11.3	478.1 $\pm$ 9.4	550.0 $\pm$ 14.8	529.5 $\pm$ 12.8
ungeschädigt	526.9 $\pm$ 12.3	491.6 $\pm$ 10.9	495.0 $\pm$ 14.1	547.1 $\pm$ 15.2	521.3 $\pm$ 14.7

Tabelle 7: Kaliumgehalt der corticalen grauen Substanz, Angaben in mval/kg Trockengewicht.
 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontrolle) = 9, n (Perfusion) = 10. Keine Signifikanz im Gruppen-
 vergleich.

als auf der ungeschädigten Seite; diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (Tabelle 7). Ähnliche Veränderungen sind auch von anderen Untersuchern beim sogenannten vasogenen Hirnödem beschrieben worden (17,18,34). Durch die teilweise sehr geringen Gewebsmengen wurden nach Aufschluß des Gewebes des öfteren unverhältnismäßig große Umrechnungsfaktoren nötig. Es waren hierdurch bei der Kaliumbestimmung die größten methodisch bedingten Schwankungen der Werte zu erwarten.

6. Verteilung von J131-RISA im Hirngewebe

Auf der ungeschädigten Seite ergab sich in beiden Gruppen eine fast identische RISA-Verteilung in Cortex und weißer Substanz (Tabellen 8 und 9). Die Vergrößerung dieses RISA-"Raumes" in der weißen Substanz der geschädigten Hemisphäre war in der Kontrollgruppe weniger ausgeprägt als bei den perfundierten Tieren. Dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit der eingangs beschriebenen Vitalfarbstoffverteilung im Gewebe. Die größten Veränderungen wurden in beiden Gruppen im Areal 2 nachgewiesen. Dort war der RISA-Gehalt in der Kontrollgruppe auf das 18.2 fache der ungeschädigten Seite angestiegen. In der Perfusionsgruppe fand sich eine Zunahme auf das 21.9 fache (Tabelle 8, Abbildung 4). In den anderen Arealen ließen sich deutlich geringere Zunahmen nachweisen, im Areal 1 ergab sich bei der Kontrollgruppe kein deutlicher Unterschied zwischen beiden Seiten.

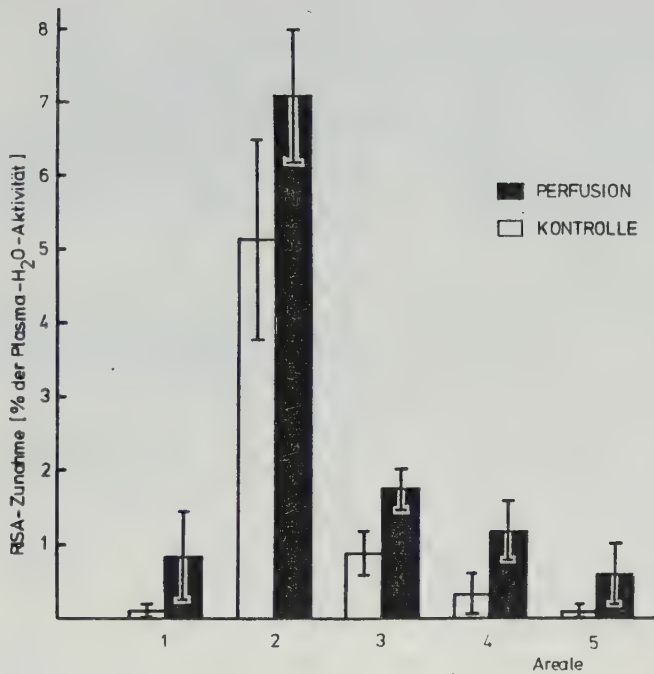


Abbildung 4 : Zunahme des RISA-Gehaltes der weißen Substanz der geschädigten Hemisphäre

Auffällig ist die Veränderung des RISA-"Raumes" im Areal 3 bei den Tieren der Perfusionsgruppe. Hier hatte sich die höchste Zunahme des Wasser- und Natrium-Gehaltes gefunden (siehe Abb. 2 und 3). Die RISA-Aktivität lag in diesem Areal zwar noch fast doppelt so hoch wie bei den Tieren der Kontrollgruppe, blieb aber weit hinter der Zunahme in Areal 2 zurück und war somit gegenüber den anderen, läsionsferneren Arealen nur gering erhöht.

		Areal 1	Areal 2	Areal 3	Areal 4	Areal 5
Kontrolle	geschädigt	0.34±0.06	5.47±1.31	1.19±0.27	0.66±0.26	0.40±0.05
	ungeschädigt	0.25±0.04	0.30±0.05	0.32±0.09	0.33±0.09	0.33±0.07
Perfusion	geschädigt	1.07±0.53	7.45±0.87	2.03±0.30	1.56±0.62	0.91±0.19
	ungeschädigt	0.23±0.03	0.34±0.05	0.34±0.04	0.36±0.05	0.31±0.03

Tabelle 8: J131-RISA-Gehalt der weißen Substanz, Angaben in % der Plasmawasseraktivität. $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontrolle) = 9, n (Perfusion) = 10. Keine Signifikanz im Gruppenvergleich.

		Areal 1	Areal 2	Areal 3	Areal 4	Areal 5
Kontrolle	geschädigt	1.27±0.27	2.81±0.56	1.26±0.20	0.63±0.09	0.93±0.14
	ungeschädigt	0.72±0.16	0.80±0.15	0.75±0.14	0.67±0.15	0.70±0.15
Perfusion	geschädigt	1.24±0.30	2.91±0.55	1.33±0.20	0.70±0.07	0.85±0.20
	ungeschädigt	0.66±0.09	0.79±0.13	0.68±0.29	0.71±0.10	0.67±0.13

Tabelle 9: J131-RISA-Gehalt der corticalen grauen Substanz. Angaben wie Tab. 8. Keine Signifikanz im Gruppenvergleich.

In der corticalen grauen Substanz der geschädigten Hemisphäre fanden sich in beiden Gruppen annähernd gleiche Zunahmen der RISA-Aktivität in den Arealen 1, 2, 3 und 5; im Areal 4 waren keine Veränderungen festzustellen.

7. Nucleus caudatus, Pons, Dienzephalon, Medulla oblongata
In den übrigen untersuchten Hirnabschnitten ergaben sich weder im Seiten- noch im Gruppenvergleich signifikante Veränderungen des Wasser-, RISA-, Natrium- und Kaliumgehaltes im Gewebe. (Tabellen 10 und 11).

PONS		Wasser	J131-RISA
Kontrolle	rechts	72.65±0.32	0.71±0.14
	links	72.36±0.20	0.79±0.17
Perfusion	rechts	72.63±0.51	0.80±0.10
	links	72.74±0.35	0.86±0.24

MEDULLA OBLONGATA		Wasser	J131-RISA
Kontrolle	rechts	68.07±0.29	0.67±0.13
	links	67.91±0.22	0.59±0.15
Perfusion	rechts	68.64±0.26	0.61±0.09
	links	68.50±0.25	0.62±0.07

Tabelle 10 : Wasser- und J131-RISA-Gehalt in Pons und Medulla oblongata.

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontr.) = 9, n (Perf.) = 10.

Angaben für Wasser in ml/100 g Feuchtwicht, für RISA in % der Plasmawasseraktivität. Keine statistische Signifikanz im Gruppen- und Seitenvergleich.

NUCLEUS CAUDATUS		Wasser	Natrium	Kalium	J131-RISA
Kontrolle	rechts	78.41±0.28	244.1±3.1	454.7±7.5	0.81±0.21
	links	78.03±0.27	245.5±4.1	451.5±8.1	0.68±0.14
Perfusion	rechts	78.40±0.19	248.7±7.0	451.0±9.4	0.92±0.21
	links	78.55±0.21	250.7±8.1	449.2±8.2	0.82±0.16
DIENZEPHALON		Wasser	Natrium	Kalium	J131-RISA
Kontrolle	rechts	75.90±0.28	211.4±5.2	396.6±4.4	0.55±0.12
	links	75.01±0.40	208.7±5.4	393.7±9.2	0.61±0.15
Perfusion	rechts	75.31±0.38	208.6±2.6	394.6±7.0	0.55±0.05
	links	75.55±0.49	208.8±2.5	399.1±9.2	0.60±0.08

Tabelle 11: Wasser-, Natrium-, Kalium- und J131-RISA-Gehalt in Nucleus caudatus und Dienzephalon. Die Angaben erfolgen für Wasser in ml/100 g Feuchtgewicht, für Natrium und Kalium in mval/kg Trockengewicht, für J131-RISA in % der Plasmawasseraktivität 60 min. nach Läsion.
 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontrolle) = 9, n (Perfusion) = 10. Keine statistische Signifikanz in Gruppen- und Seitenvergleich.

8. Veränderungen der Perfusionsflüssigkeit während der Ventrikelpassage

Die Wasserstoffionenkonzentration der Perfusionslösung nahm während der Ventrikelpassage zu. Der mittlere pH der benutzten Perfusionslösung betrug 7.42 ± 0.01 , der mittlere pH nach Ventrikelpassage 7.38 ± 0.02 . Die bei Versuchsbeginn gemessenen Liquor-pH-Werte waren 7.42 ± 0.01 in der Perfusionsgruppe und 7.41 ± 0.02 in der Kontrollgruppe. Nach 360 Minuten fand sich in der Kontrollgruppe ein Liquor-pH von 7.32 ± 0.02 . Die Liquorgewinnung war hier bei Versuchsende schwierig. Möglicherweise ist dafür die ödembedingte Hirnschwellung mit Verdrängungserscheinungen im Bereich der hinteren Schädelgrube verantwortlich.

Die im cisternalen Efflux gemessene Eiweißkonzentration nahm in den ersten 30 Minuten gering ab. Dies ist vermutlich auf eine Vermischung der eiweißfreien Perfusionslösung mit endogenem Liquor zurückzuführen (4,44). Nach einem Anstieg zwischen der 60. und 180. Minute hat sich unter Perfusion ein nahezu konstanter Eiweißgehalt des Efflux bei einem Wert um 15 mg/100 ml eingestellt. Bei Umrechnung auf das Gesamtperfusionsvolumen ergibt sich danach ein durchschnittlicher Eiweißverlust von 1.2 mg/ Stunde/ g Hemisphäre. Eine Blauverfärbung des Efflux wurde nicht beobachtet.

Die RISA-Aktivität im Efflux weist nach 120 Minuten einen deutlichen Anstieg auf (Abbildung 5). Im weiteren

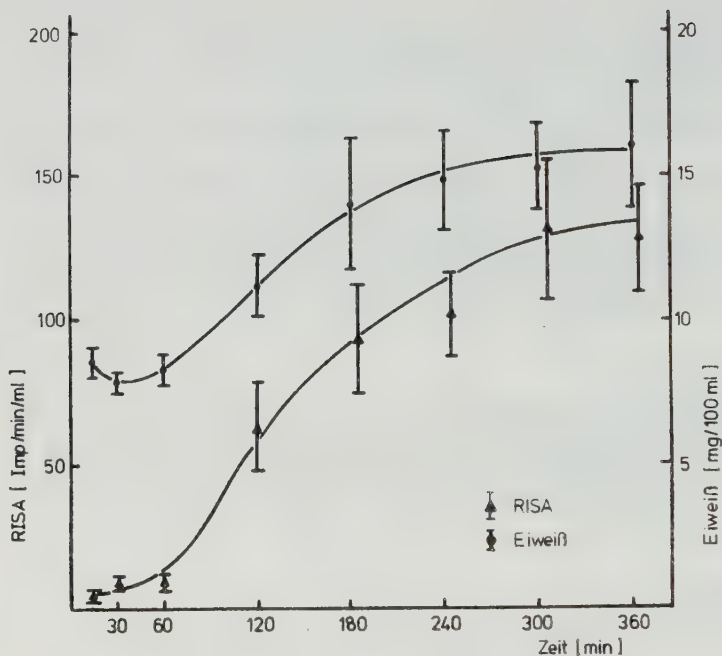


Abbildung 5 : Eiweißgehalt der Perfusionslösung nach Ventrikelpassage (obere Kurve, Skala rechts) und RISA-Gehalt (untere Kurve, Skala links). $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 10$. Angaben für Eiweiß in mg/ 100 ml, für RISA in Imp./min/ml. Werte jeweils direkt nach Perfusionsbeginn und zu den angegebenen Zeiten.

Verlauf der Perfusion scheint sich hier ein vorläufig konstanter Wert von etwa 120-150 Imp./min/ml einzustellen. Im Liquor der nicht perfundierten Tiere betrug die RISA-Aktivität 360 Minuten nach Läsion 1725 ± 412 Imp./min/ml ($n=9$). Der Liquor war deutlich blau gefärbt, eine Eiweißbestimmung konnte wegen Interferenz des Farbstoffes mit der Bestimmungsmethode nicht durchgeführt werden.

Die im Liquor und Efflux bestimmten Lactat- und Pyruvatkonzentrationen sind in Tabelle 12 aufgeführt. Bei den Tieren der Kontrollgruppe stiegen die Konzentrationen im Versuchsverlauf an, der Lactat-Pyruvat-Quotient nahm zu von 8.4 bei Versuchsbeginn auf 21.1 bei Versuchsende. Die etwa eine Zehnerpotenz niedriger liegenden Konzentrationen im Efflux der perfundierten Tiere erklären sich durch die fortlaufende Verdünnung mit Lactat- und Pyruvat-freier Perfusionsflüssigkeit. Ein direkter Vergleich beider Gruppen ist deshalb nur bedingt möglich.

Veränderungen des Natrium- und Kalium-Gehaltes sowie der Osmolalität des Perfusats nach Ventrikelpassage ließen sich nicht nachweisen (Tabelle 13).

LACTAT	vor Läsion	180 min	360 min
Kontrolle	2.10±0.12	3.38±0.79	6.78±0.69
Perfusion	1.91±0.18	0.32±0.04	0.41±0.06
PYRUVAT	vor Läsion	180 min	360 min
Kontrolle	0.28±0.03	0.24±0.02	0.32±0.02
Perfusion	0.23±0.02	0.03±0.01	0.03±0.01

Tabelle 12 : Lactat und Pyruvat in Liquor und Perfusionslösung, jeweils vor Läsion und 180 und 360 min. nach Läsion. Die Werte nach Läsion in der Perfusionsgruppe sind Efflux-Konzentrationen. Angaben in mg/100 ml. $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kontr.) = 9, n (Perf.) = 10.

	Perfusions- lösung	Efflux n. 180 min	Efflux n. 360 min
NATRIUM (mval/l)	155.8 $\pm$ 1.2	155.3 $\pm$ 1.0	156.3 $\pm$ 1.0
KALIUM (mval/l)	3.4 $\pm$ 0.03	3.3 $\pm$ 0.03	3.4 $\pm$ 0.02
OSMOLALITÄT (mosmol/l)	300.7 $\pm$ 0.7	298.5 $\pm$ 2.3	300.3 $\pm$ 2.5

Tabelle 13 : Natrium- und Kaliumgehalt sowie Osmolalität in Perfusionslösung und im Efflux 180 und 360 min. nach Läsion.
 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n = 10 .

Bei einer zur Kontrolle des Strömungsweges bei Perfusion durchgeführten Anfärbung der Perfusionslösung mit dem Farbstoff Rhodamin fand sich eine Anfärbung der Wände des rechten Seitenventrikels, des dritten Ventrikels, des Aquäduktes, des vierten Ventrikels sowie Anfärbung der Cisterna magna. Im übrigen inneren Liquorsystem und im Subarachnoidalraum über den Hemisphären fand sich keine Rotverfärbung.

9. Intrakranieller Druck

Zwischen beiden Versuchsgruppen bestanden hinsichtlich des intraventrikulären Druckes als Parameter des intrakraniellen Drucks (41) keine Unterschiede (Abbildung 6). Bei den nicht perfundierten Tieren stieg der Druck nach Läsion kontinuierlich um insgesamt 5.5 mm Hg an

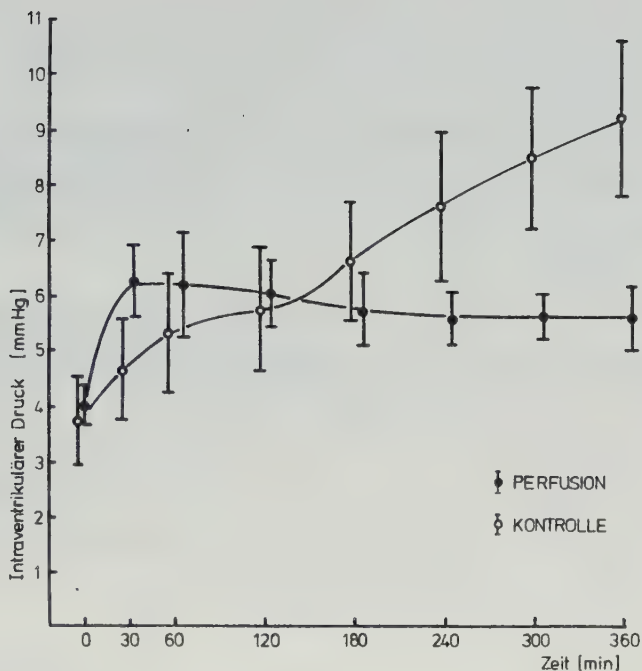


Abbildung 6 : Intraventrikulärer Druck vor und zu den angegebenen Zeiten nach Läsion.
 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n (Kont.) = 9, n (Perf.) = 10.

und lag nach 6 Stunden signifikant ($p < 0.05$) über dem Ausgangswert. Anders war die Entwicklung des intraventrikulären Druckes bei den perfundierten Tieren. Da hier die Perfusionsflüssigkeit cisternal frei abtropfen konnte, waren Druckanstiege durch die Hirnschwellung nur innerhalb gewisser Grenzen zu erwarten. Einfluß auf die intraventrikuläre Druckentwicklung konnten lediglich Änderungen im Verhältnis von Perfusionsvolumen zu Strömungswiderstand nehmen.

So kann man den Druckanstieg von mehr als 2 mm Hg bei Perfusionsbeginn als Anzeichen dafür ansehen, daß dem großen Perfusionsvolumen von 1.4 ml/min. in den engen Kanälen wie etwa dem Aquädukt erheblicher Strömungswiderstand entgegengesetzt wurde. Einflüsse der Ventilation auf die Höhe des intrakraniellen Druckes waren durch kontrollierte Beatmung klein gehalten worden.

IV. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine Veränderung der Liquordynamik Einfluß auf die Entwicklung des Hirnödems vom sogenannten vasogenen Typ haben kann. Zur Beurteilung dienen die Veränderungen des Hemisphärgewichts, die als Maß für die Größe des Ödems angesehen werden können (16). Nach Aufteilen der Hemisphären in identische Regionen und weiterer Trennung von grauer und weißer Substanz ergibt darüber hinaus der regionale Gewebswasser- und -Natriumgehalt einen Hinweis auf Ausbreitungsrichtung und Lokalisation der Ödemflüssigkeit (11,17,19,22). Das Ausmaß der lokalen Blut-Hirn-Schrankenstörung sollte mittels radioaktiv markierten Albumins (J^{131} -RISA) untersucht werden, da von dieser Substanz bekannt ist, daß sie aufgrund ihrer Molekülgröße die intakte Blut-Hirn-Schranke nur schwer passieren kann (3,10,13,23,25,33).

Wie aus früheren systematischen Untersuchungen bekannt ist (2,6,24,39), breitet sich das lokale Hirnödem nach corticaler Kälteläsion bevorzugt in der darunterliegenden weißen Substanz aus. Hier folgt die Ödemflüssigkeit den extrazellulären Kanälen zwischen den vorwiegend parallel angeordneten Nervenfasern. Dabei kommt es zu einer Erweiterung des betroffenen Extrazellulärtraumes von ca. 10 % des Gewebsvolumens auf über 20 %, also auf mehr als das Doppelte (17,26,40). Das Volumen der im Bereich der Läsion aus dem intravasalen Raum austretenden Ödemflüssigkeit

sowie die Geschwindigkeit der Ausbreitung in Extrazellulär-
lärraum sind vorwiegend bestimmt durch den aktuellen
Druckgradienten zwischen intravasalen und interstitiellem
Raum sowie zwischen Interstitium und Liquorraum (30,39,41).
Demzufolge sind durch Druckänderungen in einem Glied dieser
Kette Folgen auf die Entwicklung, Ausbreitung sowie Rück-
bildung des lokalen Hirnödems zu erwarten (40,44).

Der mittlere arterielle Blutdruck bestimmt entscheidend
die Höhe des Druckgradienten zwischen Intravasalraum und
Gewebe (27) und damit die Menge der austretenden Ödemflüssig-
keit. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Läsion verrin-
gert sich dieser transmurale Druckgradient durch Anstieg
des Gewebsdruckes im ödematösen Gewebe. Dadurch nimmt der
Abstrom von Ödemflüssigkeit aus dem Intravasalraum ab und
sistiert mit Reaparation der Blut-Hirn-Schranke fast völlig.
In dieser Phase der Ödemdynamik kann es durch Kompression
von Venolen als Folge des hohen Gewebsdruckes zu einer
erheblichen lokalen Durchblutungsreduktion kommen. Der
Gefäß-Gewebe-Druckgradient, das heißt der cerebrale Perfu-
sionsdruck, kann sich dem Wert Null nähern (30,37).

Reulen et al. untersuchten in den letzten Jahren besonders
das zweite Glied in dieser Druckkette, nämlich den Gewebs-
druck und die Widerstände, die die weiße Substanz der
Ödenausbreitung entgegensetzt. So konnte durch Vorbehand-
lung mit Hexachlorophen gegenüber unbehandelten Tieren
die Ausbreitung des Ödems beziehungsweise das Fortschreiten

der "Ödemwelle" im Gewebe deutlich verlangsamt werden (40). Durch die Einwirkung dieser toxischen Substanz war es zu einem intrazellulären Ödem mit bevorzugter Schwellung der Myelinscheiden gekommen, wodurch die extrazellulären Kanälchen eingeengt wurden und somit der sich hier bietende Strömungswiderstand anstieg.

Wichtig an diesen Befunden ist weiterhin, daß sich bei Messungen der Wanderungsgeschwindigkeit verschiedener Moleküle mit unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten, wie Albumin, Sucrose und Natrium, keine signifikanten Unterschiede fanden (2,13,19,25,39). Solche Unterschiede wären aber zu erwarten, wenn die Gesetzmäßigkeiten der Diffusion Grundlage des Wanderungsverhaltens der genannten Substanzen in der Ödemflüssigkeit wären. Hieraus leiteten die Autoren ab, daß es sich bei der Ausbreitung der Ödemflüssigkeit weniger um einen Diffusionsprozeß als vielmehr um einen "bulk flow", eine extravasale Volumenströmung handeln müsse.

Die in den eigenen Versuchen gefundene größere Hemi-sphärenschwellung in der Gruppe der perfundierten Tiere weist darauf hin, daß offensichtlich auch Veränderungen von Liquordruck und Liquorströmung in der Lage sind, die Entwicklung des Ödems in der frühen Phase nach Läsion zu beeinflussen. Es ist hier noch einmal zu erwähnen,

daß in den Vergleichsgruppen keine Unterschiede hinsichtlich des systemischen Blutdrucks bestanden, die die Zunahme des lokalen Ödems hätten mitverursachen können. Interessant ist, daß sich in der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Beziehung zwischen jeweiliger Ödemgröße und arteriellem Blutdruck fand. Diese Beziehung ist in der Gruppe der perfundierten Tiere aufgehoben (Abbildung 7).

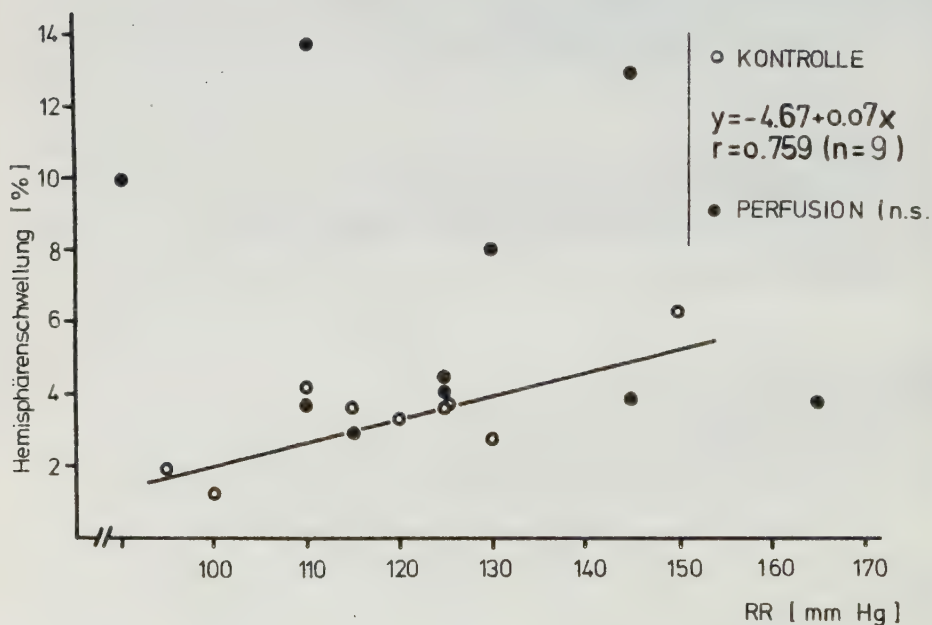


Abbildung 7 : Arterieller Mitteldruck und Hemisphärenschwellung. Angegeben ist der über den Versuchsverlauf gemittelte arterielle Mitteldruck sowie die prozentuale Gewichtszunahme der geschädigten Hemisphäre. Die angegebene Regressionsgerade gilt für die Kontrollgruppe.

Durch die Vitalfarbstoffmarkierung war die Ausbreitung des vasogenen Ödems nach Läsion gut zu verfolgen. Es zeigte sich, daß die blau gefärbte Ödemflüssigkeit vorwiegend den subcorticalen Nervenfasern als anatomisch vorgegebenen Leitstrukturen folgt und dabei das Ventrikeldach erreichen kann. Es fand sich auch eine Ausbreitung bis in benachbarte Gyri, in einigen Fällen eine Ausbreitung in der gesamten Hemisphäre. Diese Befunde werden neuerdings auch durch computertomographische Untersuchungen des Gehirns bestätigt, durch die erstmals am Patienten ein Einblick in die Ödemdynamik gewonnen werden konnte (31).

Beim Vergleich von Vitalfarbstoffverteilung und Veränderung des lokalen Wasser- und Natriumgehaltes fand sich bei den Tieren der Kontrollgruppe eine weitgehend korrespondierende Verteilung. Bei den perfundierten Tieren waren Hirnareale von Wasser- und Natriumeinlagerung betroffen, die makroskopisch nicht blau verfärbt waren. In diesen - läsionsferneren - Arealen mit hohem Wasser- und Natriumgehalt fand sich auch nur ein geringer RISA-Gehalt. Nimmt man das Albumin als Indikator eines vasogenen Ödems an, beziehungsweise sein Fehlen als Ausschlusskriterium für eine Wassereinlagerung, die ausschließlich auf einer Störung der Blut-Hirn-Schranke beruht, dann muß die vorgefundene ödematöse Schwellung in den nicht blau verfärbten, RISA-"armen" Arealen eine andere Ursache haben. Zumindest zum Teil also muß die vermehrte Wasser-

einlagerung bei den perfundierten Tieren nicht über die gestörte Blut-Hirn-Schranke erfolgen.

Bedingt durch das Prinzip der Versuchsanordnung lassen sich im Versuchsablauf zwei Phasen unterscheiden. Anfänglich kommt es in der Gruppe der perfundierten Tiere zu einem Druckanstieg im Ventrikelsystem, zu einem Zeitpunkt also, an dem im ventrikelnahen Gewebe noch normale Gewebedruckverhältnisse herrschen. Da das Ventrikelependym bei der Passage von Wasser und kleinmolekularen Substanzen nur ein geringes Hindernis darstellt, kann es in dieser Phase entsprechend den hydrostatischen Druckgradienten zu einem Übertritt eiweißfreier Perfusionsflüssigkeit ins periventrikuläre Gewebe kommen (7,8,15,28). Nur so kann die in dieser Untersuchung in den läsionsferneren, jedoch ventrikelnahen Arealen gefundene Zunahme von Gewebswasser und -natrium erklärt werden. Da die Perfusionsflüssigkeit eiweißfrei war - zumindest zu Beginn der Ventrikelpassage - , erklärt sich die fehlende Vitalfärbung in diesen Gebieten sowie die im Vergleich zur Wasser- und Natriumzunahme geringe Menge an markiertem Albumin. Eine Drucksteigerung im Liquorraum in der frühen Phase der Ödementstehung führt also neben der Ausbildung eines vasogenen Hirnödems zu einer Wasser- und Natriumverschiebung aus dem Liquorraum in das periventrikuläre Gewebe (10,23,41).

In der zweiten Phase des Versuchsablaufs stieg der intra-

ventrikuläre Druck bei den Tieren der Kontrollgruppe auf deutlich höhere Werte an als bei den Tieren der Perfusiongruppe (Abbildung 6). Dieser Druckanstieg verringert im Verlauf des Versuchs in der Kontrollgruppe den effektiven Druckgradienten zwischen Gefäßsystem und Gewebe. In der Perfusiongruppe, in der es nicht zu einem intraventrikulären Druckanstieg kam, blieb der Druckgradient zwischen Gefäßsystem und Gewebe während des Versuches in der zweiten Phase im wesentlichen gleich. Durch diesen Unterschied im effektiven Druckgradienten kann die in der Perfusiongruppe entstandene größere Ödemausdehnung erklärt werden. Eine Verstärkung der Ödembildung war schon von anderen Untersuchern gefunden worden, wenn in der frühen Phase der Ödementstehung der Ventrikeldruck gesenkt wurde (38). Eine Erhöhung des Ventrikeldrucks hatte die Ödemausdehnung vermindert.

In der späten Phase des Versuchs - mit Anschluß der Ödemfront an das Ventrikelependym - bekommt der Druckgradient zwischen ödematösem Gewebe und Liquorraum beim Abtransport der Ödemflüssigkeit Bedeutung. Der größte Teil der Ödemflüssigkeit wird wahrscheinlich über das Ventrikelependym in den Liquorraum drainiert (27,39). Es konnte gezeigt werden, daß ein hoher Druckgradient zwischen Gewebe und Ventrikel 48 Stunden nach Läsion den Abstrom der Ödemflüssigkeit in den Liquorraum begünstigt (39). Daß der Drainagefunktion des Ventrikelependyms auch zu einem früheren Zeitpunkt große Bedeutung zukommt, zeigen die

bei dieser Untersuchung nach Ventrikelpassage im Perfusat gefundenen Eiweißmengen.

Unklar bleibt, ob der Einstrom von Perfusionsflüssigkeit aus dem Ventrikelsystem ins periventrikuläre Gewebe allein vom transependymalen Druckgradienten zwischen innerem Liquorraum und umgebendem Hirngewebe abhängt, oder ob hierbei andere treibende Kräfte wie Osmose und Diffusion eine Rolle spielen. Gegen eine alleinige Abhängigkeit vom hydrostatischen Druckgradienten spricht das Fehlen von Veränderungen im Nucleus caudatus der betroffenen Hemisphäre sowie der periventrikulären grauen und weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre. Rein druckbedingte Veränderungen hätten sich auch hier entwickeln müssen. Möglicherweise ist ein Zusammentreffen mehrerer Faktoren nötig, damit die in dieser Untersuchung beobachteten Veränderungen eintreten können.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An einem standardisierten Läsionsmodell sollte die Dynamik der Ausbreitung des vasogenen Hirnödems untersucht werden. Nach einer corticalen Kälteläsion bei Katzen wurde über 6 Stunden eine ventrikulo-cisternale Perfusion mit einem künstlichen eiweißfreien Liquor durchgeführt. Eine nicht perfundierte Gruppe diente als Vergleichskollektiv.

Als Parameter der Ödemausbreitung dienten die Gewichtszunahme der geschädigten Hemisphäre sowie der regionale Wasser-, Elektrolyt- und Albumingehalt. Das radioaktiv markierte Albumin war bei Läsion in die Blutbahn injiziert worden, seine Ausbreitung im ödematösen Gewebe wurde als Indikator einer vasogenen Herkunft der Ödemflüssigkeit angesehen.

6 Stunden nach Läsion fand sich in beiden Gruppen ein vermehrter Gehalt der weißen Substanz an Wasser, Natrium und RISA, dies vor allem im läsionsnahen Bereich. Bei den perfundierten Tieren war das Ödem deutlich größer, wobei in läsionsbenachbarten Arealen eine auffällige Diskrepanz zwischen Elektrolyt- und Wasserzunahme einerseits und RISA-Gehalt andererseits gefunden wurde. Es wurde daraus abgeleitet, daß zumindest ein Teil des vorgefundenen Ödems nicht vasogener Herkunft ist.

Ursächlich für das insgesamt größere Ödem bei den Tieren der Perfusionsgruppe wurde der größere Druckgradient zwischen läsionsnahe Gewebe und Ventrikelsystem angesehen, der bei gleichem systemischem Blutdruck zu einem vermehrten

Abstrom von Ödemflüssigkeit aus dem geschädigten Areal in die benachbarte weiße Substanz führt. Daneben wurde eine vermehrte Einlagerung von Wasser und Natrium im periventrikulären, läsionsferneren Gewebe durch einen Einstrom aus dem inneren Liquorsystem ins Gewebe erklärt. Während bei der vermehrten Ödembildung am Ort der Läsion hauptsächlich hydrostatische Druckgradienten verantwortlich sind, ist ein Wassereinstrom aus dem Ventrikelsystem ins periventrikuläre Gewebe nicht ausschließlich durch hydrostatische Druckgradienten erklärbar. Inwieweit Diffusion oder osmotische Druckgradienten hierbei eine Rolle spielen, muß offen gelassen werden.

VI. LITERATUR

1. BAKAY, L., J.C.Lee:
Ultrastructural changes in the edematous central nervous system. II. Cold induced edema.
Arch.Neurol. 14, 36 (1966)
2. BAKER, R.N., P.A.Cancilla, P.S.Pollock and S.P.Frommes:
The movement of exogenous protein in experimental cerebral edema. An electron microscopic study after freeze injury.
J.Neuropathol.Exp.Neurol. 30, 668 (1971)
3. BARLOW, Ch.F.:
Physiology and pathophysiology of protein permeability in the central nervous system. In: Reulen, H.J. and K.Schürmann (eds.): Steroids and brain edema. 139-146 (1972)
4. BITO, L.Z., H.Davson:
Local variations in the cerebrospinal fluid composition and its relationship to the composition of the ECF of the cortex.
Exp.Neurol. 14, 264-280 (1966)
5. BLASBERG, R.G.:
Clearance of serum albumin from brain extracellular fluid: a possible role in cerebral edema. In: Pappius, H.M., W.Feindel (eds.): Dynamic of brain edema. 98-102 (1976)
6. BRIGHTMANN, M.W., I.Klatzo, Y.Olson, T.S.Reese:
The blood brain barrier Proteins under normal and pathological conditions.
J.Neurol.Sci. 10, 215 (1970)
7. BRIGHTMANN, M.W., T.S.Reese:
Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain.
J.Cell Biol. 40, 648-677 (1969)

8. BRIGHTMANN, M.W., T.S.Reese, N.Feder:
Assessment with the electron microscope of the permeability to peroxidase of cerebral endothelium in mice and sharks. In: Crone, C., N.A. Lassen (eds.): Capillary permeability. Alfred Benzon Symposium II. Copenhagen, Munksgaard. 468-476 (1969)
9. BRUCE, D.A., C.Ter Weeme, G.Kaiser et al.:
The dynamics of small and large molecules in the extracellular space and cerebrospinal fluid following local cold injury of the cortex. In: Pappius, H.M., W.Feindel (eds.): Dynamics of brain edema. 122-128 (1976)
10. CLASEN, R.A., P.M.Cooke, S.Pandolfi, D.Boyd, A.J.Raimondi:
Experimental cerebral edema produced by focal freezing. I. An anatomic study using vital dye techniques.
J.Neuropathol.Exp.Neurol. 21, 579-596 (1962)
11. CLASEN, R.A., H.H.Sky-Peck, S.Pandolfi, I.Laing, G.M.Hass:
The chemistry of isolated edema fluid in experimental cerebral injury. In: Klatzo, I., F.Seitelberger (eds.): Brain edema. 536-553 (1967)
12. CSERR, H.F., D.N.Cooper, T.H.Milhorat:
Production, circulation and absorption of brain interstitial fluid. In: Pappius, H.M., W.Feindel (eds.): Dynamics of brain edema. 95-97 (1976)
13. CUTLER, R.W.P., R.K.Deuel, C.F.Barlow:
Albumin exchange between plasma and cerebrospinal fluid.
Arch.Neurol. 17, 261-270 (1967)
14. DAVSON, H.:
Physiology of the cerebrospinal fluid.
J.A.Churchill Ltd., London (1967)

15. DAVSON, H.:
The blood brain barrier. In: Bourne, G.H.(ed.):
The structure and function of nervous tissue. IV.
321-445 (1972)
16. ELLIOTT, K.A.C., H.Kasper:
Measurement of experimental induced brain
swelling and shrinkage.
Amer.J.Physiol. 157, 122-129 (1949)
17. FENSKE, A., M.Samii, H.J.Reulen, O.Hey:
Extracellular space and electrolyte distribution
in cortex and white matter of dog brain in cold
induced brain edema.
Acta Neurochir. 28, 81-94 (1973)
18. FENSKE, A., G.Kreysch, A.Tack, H.J.Reulen:
The influence of 5-hydroxytryptamine on brain
edema and microcirculation. In: Cervos-Navarro, J.
(ed.): Pathology of cerebral microcirculation.
380-385 (1974)
19. FENSTERMACHER, J.D., C.S.Patlak:
The movement of water and solutes in the brain
of mammals. In: Pappius, H.M., W.Feindel (eds.):
Dynamics of brain edema. 87-94 (1976)
20. GO, K.G., W.R.Patberg, A.W.Teelken, J.Gazendam:
The starling hypothesis of capillary fluid ex-
change in relation to brain edema. In: Pappius,
H.M., W.Feindel (eds.): Dynamics of brain edema.
63-67 (1976)
21. GUYTON, A.C., H.J.Granger, A.E.Taylor:
Interstitial fluid pressure.
Physiol.Rev. 51, 527 (1971)
22. HERRMANN, H.D., D.Neuenfeld, J.Dittmann, E.Palleske:
The influence of dexamethasone on water content,
electrolytes, blood brain barrier and glucose
metabolism in cold injury edema. In: Steroids and
brain edema. Ed.by Reulen, H.J., K.Schürmann.
77-85 (1972)

23. HOCHWALD, G.M., M.Wallenstein:
Exchange of albumin between blood, cerebrospinal
fluid and brain in cat.
Amer.J.Physiol. 212, 1199-1204 (1967)
24. KLATZO, I.:
Neuropathological aspects of brain edema.
J.Neuropathol.Exp.Neurol. 24, 1 (1967)
25. KLATZO, I., J.Miguel, R.Otenasek:
The application of fluorescein labelled serum
proteins (FLSP) to the study of vascular perme-
ability in the brain.
Acta Neuropathol. 2, 144 (1962)
26. KLATZO, I., A.Pirau, E.J.Laskowski:
The relationship between edema, blood brain
barrier and tissue elements in a local brain
injury.
J.Neuropathol.Exp.Neurol. 17, 548-564 (1958)
27. KLATZO, I., H.Wisniewski, O.Steinwall, E.Streicher:
Dynamics of cold injury edema. In: Klatzo, I.,
F.Seitelberger (eds.): Brain edema. 554 (1967)
28. LEE, J.C., L.Bakay:
Ultrastructural changes in the edematous central
nervous system. II. Cold induced edema.
Arch Neurol. 14, 36-49 (1966)
29. LONG, D.M., J.F.Hartmann, L.A.French:
The ultrastructure of human cerebral edema.
J.Neuropathol.Exp.Neurol. 25, 373-395 (1966)
30. MARMAROU, A., K.Shulman, K.Shapiro et al.:
The time course of brain tissue pressure and
local CBF in vasogenic brain edema. In: Pappius,
H.M., W.Feindel (eds.): Dynamics of brain edema.
113-121 (1976)

31. MEINIG, G., A.Aulich, S.Wende:
The effect of dexamethasone and diuretics on peritumoral brain edema: comparative study of tissue water content and CT. In: Pappius, H.M., W.Feindel (eds.): Dynamics of brain edema. 301-305 (1976)
32. MERLIS, J.K.:
The effect of changes in the calcium content of the cerebrospinal fluid on spinal reflex activity in the dog.
Amer.J.Physiol. 131, 67-72 (1940)
33. OPPELT, W.W., D.P.Rall:
Brain extracellular space as measured by diffusion of various molecules into brain. In: Klatzo, I., F.Seitelberger (eds.): Brain edema. 333 (1967)
34. PAPPIUS, H.M., D.R.Gulati:
Water and electrolyte content of cerebral tissues in experimentally induced edema.
Acta Neuropath. 2, 451-460 (1963)
35. REESE, T.S., M.J.Karnovsky:
Fine structural localisation of a blood brain barrier to exogenous peroxidase.
J.Cell Biol. 34, 207-217 (1967)
36. REINOSO-SUAREZ, F.:
Topographischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische Untersuchungen.
Merck AG, Darmstadt (1961)
37. REULEN, H.J.:
Vasogenic brain oedema. New aspects in its formation, resolution and therapy.
Br.J.Anaesth. 40, 741 (1976)
38. REULEN, H.J., R.Graham:
Unveröffentlichte Befunde

39. REULEN, H.J., R.Graham, A.Fenske et al.:
The role of tissue pressure and bulk flow in
the formation and resolution of cold induced
edema. In: Pappius, H.M., W.Feindel (eds.):
Dynamics of brain edema. 103-112 (1976)
40. REULEN, H.J., R.Graham, M.Spatz et al.:
Role of pressure gradients and bulk flow in
dynamics of vasogenic brain edema.
J.Neurosurg. 46, 24-35 (1977)
41. REULEN, H.J., K.G.Kreysch:
Measurement of brain tissue pressure in cold
induced cerebral edema.
Acta Neurochir. 29, 29-40 (1973)
42. REULEN, H.J., F.Medzihradsky, R.Enzenbach et al.:
Electrolytes, fluids and energy metabolism in
human cerebral edema.
Arch.Neurol. 21, 517-525 (1969)
43. REULEN, H.J., U.Steude, C.Hilber et al.:
Energetische Störungen des Kationentransports
als Ursache des intrazellulären Hirnödems.
Acta Neurochir. 22, 129-166 (1970)
44. REULEN, H.J., M.Tsuyumu, A.Tack, A.Fenske, G.Prioleau:
Clearance of edema fluid into cerebrospinal fluid.
A mechanism for resolution of vasogenic brain
edema.
J.Neurosurg. 48, 754-764 (1978)
45. RIEDER, H.P.:
Mikro-Eiweißbestimmung mit Hilfe der Lowry'schen
Cu-Folin-Methode.
Klin.Wochenschrift 42, 803-806 (1964)
46. STEINWALL, O., I.Klatzo:
Selective vulnerability of the blood brain barrier
in chemically induced lesions.
J.Neuropathol.Exp.Neurol. 25, 542-559 (1966)

47. TSUYUMU, M., H.J.Reulen, G.Prioleau:

Measurement of edema clearance into ventricular CSF.

In Vorbereitung.

48. Van HARREVELD, A., J.Crowell, S.K.Malhotra:

A study of extracellular space in central nervous tissue by freeze-substitution.

J.Cell Biol. 25, 117-137 (1965)

An dieser Stelle möchte ich all denen meinen Dank aussprechen, die mir im Zusammenhang mit dieser Dissertation mit Rat und Tat geholfen haben.

Besonderer Dank gebührt Herrn Prof.Dr.Reulen, der mir in großzügigster Weise alle Einrichtungen seines wissenschaftlichen Labors zur Verfügung stellte und mit Anregungen und Hilfe den Fortgang der praktischen und theoretischen Arbeit begleitete.

Herrn Dr.A.Fenske gilt mein Dank für sein außergewöhnliches Engagement in allen Phasen des Versuchsablaufs, der Auswertung und Interpretation der Befunde.

Für die Durchführung eines Teils der Laborarbeiten sei Frau B.Bendel, Frau B.Bartsch und Herrn A.Khalifa herzlich gedankt.

Besondere Anerkennung verdient die wertvolle Mitarbeit von Frau A.Tack bei der Durchführung der Versuche.

Druck: Reinartz

Copier- und Offset-Center

Gaustraße 16, Telefon 061 31/9 3870 + Kirschgarten 5, Telefon 061 31/9 62 02
6500 Mainz

